临床研究

肥胖相关血液稀释与前列腺特异性抗原浓度的关系

李方龙[1],殷小涛[1],李德维[2],殷昭阳[1],齐思勇[1],石怀银[3],高江平[1],张 旭[1]
解放军总医院[1]泌尿外科,[3]病理科,北京 100853;[2]中国科学院虚拟经济与数据科学研究中心,北京 100190

摘要:目的 探索肥胖因素对前列腺增生(BPH)患者血清前列腺特异性抗原(PSA)浓度的影响,建立能够消除该影响的新PSA变数。**方法** 回顾性分析我院2005年7月~2014年8月,经病理确诊为前列腺增生的患者的临床资料,纳入身高、体质量、前列腺体积等数据完整的患者共706例。分别计算PSA质量(PSA浓度与血容量的乘积)和PSA质量比(PSA质量与前列腺体积的比值)2个指标,分析体质量指数(BMI)与PSA、PSA质量和PSA质量比的关系。**结果** BMI和血容量以及前列腺体积均呈正相关(P<0.05)。线性回归分析显示BMI对血容量的影响大于对前列腺体积的影响(决定系数:0.569 *vs* 0.027)。PSA与前列腺体积呈正相关,与BMI和血容量呈负相关(P<0.05);PSA质量与前列腺体积呈正相关(P<0.05),但是与BMI和血容量均无相关性(P>0.05);PSA质量比与BMI和血容量均呈负相关(P<0.05),与前列腺体积无相关性(P>0.05)。将BMI分成正常组(BMI<23 kg/m^2)、超重组(BMI 23~24.9 kg/m^2)和肥胖组(BMI>25 kg/m^2)进行亚组分析,结果表明血容量和前列腺体积在各组之间差异明显(P<0.05),并且BMI增高伴随着血容量增多以及前列腺体积增大;PSA质量在各组之间的差异无统计学意义(P>0.05),而PSA和PSA质量比在各组之间存在明显差异(P<0.05)。**结论** 在前列腺增生患者中,高BMI可能会造成高血容量,从而对真实PSA水平产生稀释效应;本研究建立的PSA质量能够较好的消除肥胖对PSA水平的影响。

关键词:前列腺特异性抗原;肥胖;血液稀释;前列腺增生;新变数

Association between obesity-related plasma hemodilution and the concentration of prostate specific antigen

LI Fanglong[1], YIN Xiaotao[1], LI Dewei[2], YIN Zhaoyang[1], QI Siyong[1], SHI Huaiyin[3], GAO Jiangping[1], ZHANG Xu[1]
[1]Department of Urology, [3]Department of Pathology, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China; [2]Research Center on Fictitious Economy and Data Science, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

Abstract: Objective To determine the effect of obesity on prostate specific antigen (PSA) in men with benign prostatic hyperplasia (BPH) and develop a PSA-related parameter that can eliminate the effect of obesity. **Methods** We reviewed the clinical data of 706 patients with BPH. Two PSA-related parameters, namely PSA mass (total circulating PSA protein) and PSA mass ratio (total circulation PSA protein per prostate volume), were calculated for all the patients and the association of BMI with PSA, PSA mass, and PSA mass ratio was assessed. **Results** A higher BMI was significantly associated with a greater plasma volume and prostate volume (P<0.05). Linear regression analysis revealed a greater adjusted R2 of BMI versus plasma volume than of BMI PSA (0.569 *vs* 0.027). PSA was positively associated with the prostate volume and negatively with BMI and plasma volume (P<0.05). PSA mass was positively associated with prostate volume (P<0.05) but was not associated with BMI or plasma volume (P>0.05). PSA mass ratio was not associated with prostate volume (P>0.05) but negatively associated with BMI and plasma volume. Plasma volume and prostate volume, PSA, and PSA mass ratio (P<0.05), but not PSA mass (P>0.05), differed significantly among normal-weight, overweight, and obese patients. **Conclusion** A higher BMI is associated with a greater plasma volume in BPH patients. In obese patients with BPH, a lower PSA concentration may result from hemodilution caused by a greater plasma volume, and PSA mass can eliminate the effect of obesity on PSA.

Key words: prostate specific antigen; obesity; hemodilution; benign prostatic hyperplasia

目前血清前列腺特异性抗原(PSA)在临床上广泛用于筛查前列腺癌,但是对于其应用的争议持续存在。许多学者认为其诊断前列腺癌的特异性低,易造成过度诊断和过度治疗[1-2]。虽然目前提出了游离PSA与总PSA比值(f/tPSA)、PSA密度(PSAD)和PSA速率(PSAV)等相关变数[3-5],但是它们目前主要用于提高PSA诊断前列腺癌的灵敏度和特异度,其应用还存在争议。血清PSA还会受到许多非前列腺癌性因素的影响,比如年龄、肥胖和前列腺体积等,如果我们能够消除这些因素对PSA的影响,有助于提高PSA对前列腺癌的预测能力。

收稿日期:2015-07-10
基金项目:国家自然科学基金(51375495)
Supported by National Natural Science Foundation of China (51375495).
作者简介:李方龙,在读硕士研究生,E-mail: lifl1618@163.com
通信作者:高江平,硕士,主任医师,E-mail: jpgao@163.com

研究发现肥胖使高级别前列腺癌的患病风险增高[6]，其原因可能是由于肥胖干扰体格检查和影像学等辅助检查，从而带来癌症诊断上的技术性困难[7]，也可能是肥胖影响肿瘤标志物的浓度以致诊断延误。前列腺癌的筛查主要依靠PSA检查，任何能够影响循环血容量的因素都可以干扰PSA诊断的准确性。许多研究发现肥胖人群的PSA水平较低，BMI与PSA之间存在着负相关的关系[8-9]。Bañez等[10]研究发现肥胖使血容量增加，产生的血液稀释效应使PSA在高BMI组中呈现较低水平。由于欧美人群PSA水平和BMI分布与中国人存在差异，并且国内对于血液稀释对PSA影响的研究较少，本文基于中国前列腺增生患者，综合研究BMI对PSA、前列腺体积和血容量的影响，并且尝试建立能够去除肥胖因素的新的PSA变数—PSA质量和PSA质量比。

1 资料和方法

1.1 临床资料

从解放军总医院病理科获得2005年7月~2014年8月病理证实为前列腺增生的患者。对所有患者进行临床资料采集，包括年龄、身高、体质量、PSA和前列腺体积。研究对象在进行PSA检查之前均无前列腺癌病史和前列腺手术史，并且PSA检查之前1个月未进行经尿道操作，所有PSA检查结果均在本次手术之前1个月之内检测，患者无服用5-α还原酶抑制剂药物史。最终706例患者纳入研究。

1.2 临床指标

BMI=体质量/身高^2，单位为kg/m^2。前列腺体积=左右径(cm)×前后径(cm)×上下径(cm)×0.52，单位为mL。体表面积=体质量$^{0.425}$(kg)×身高$^{0.725}$(cm)×0.007184，单位为m^2[11]。血容量=体表面积(m^2)×1.670，单位为L[12]。PSA质量=PSA(ng/mL)×血容量(L)，单位为μg。PSA质量比=PSA质量(μg)/前列腺体积(mL)，单位为μg/mL。

1.3 统计学方法

资料采用SPSS 17.0软件包进行统计学分析。计量资料用均数±标准差表示，组间比较用Kruskal-Wallis秩和检验，相关性采用Spearman秩相关。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般临床特征如表1所示

表1 临床特征

Tab.1 Clinical characteristics of the patients enrolled

Characteristic	Median	Mean	Standard deviation	95% Confidence interval
PSA	4.45	6.25	6.45	5.77-6.72
Age	70	69	7.71	68.50-69.60
BMI	24.28	24.30	3.28	24.05-24.53
Prostate volume	61.58	69.19	41.34	66.13-72.24
Plasma volume	3.03	3.02	0.24	3.01-3.04
PSAD	0.07	0.10	0.11	0.09-0.11
PSAmass	13.34	18.78	19.27	17.36-20.20
PSAmass ratio	0.21	0.29	0.32	0.27-0.32

2.2 各指标之间的关系

相关性分析：BMI与血容量和前列腺体积均呈正相关(P<0.05)。

PSA与前列腺体积呈正相关，与BMI呈负相关(P<0.05)，与血容量呈负相关(P<0.05)。PSA质量与前列腺体积呈正相关(P<0.05)，但是与BMI和血容量均无相关性(P>0.05)。PSA质量比与BMI和血容量均呈负相关(P<0.05)，但与前列腺体积无相关性(P>0.05)。PSAD与前列腺体积相关性无统计学意义(P>0.05)，与BMI和血容量之间呈负相关(P<0.05)。

线性回归分析：BMI对血容量的影响大于对前列腺体积的影响：决定系数0.569 *vs* 0.027(表2,3)。

2.3 BMI分组结果

根据WHO[13]对亚太地区人群的BMI分级，将BMI分成5组：消瘦(BMI<18.5 kg/m^2)29例、正常(BMI 18.5~22.9 kg/m^2)207例、超重(BMI 23~24.9 kg/m^2)172例、肥胖(BMI 25~29.9 kg/m^2)267例、极度肥胖(BMI>30 kg/m^2)31例，由于消瘦组和极度肥胖组人数较少，分别将其归为正常组和肥胖组进行分析。在BMI各组间，血容量和前列腺体积的差异具有统计学意义(P<0.05)，并且随着BMI的增加，血容量增多，前列腺体积增大。PSA和PSA质量比在各组之间的差异有意义(P<0.05)，随着BMI的增加，PSA和PSA质量比均减少。而PSA质量在BMI各组之间无明显差异(P>0.05，表4)。

3 讨论

PSA是由前列腺上皮细胞产生的一种丝氨酸蛋白酶，具有良好的前列腺组织特异性，但并不具备前列腺癌特异性。一些前列腺良性疾病和经尿道操作均会使血液中PSA浓度上升；除此之外，血液中PSA浓度还会受到许多非前列腺癌性因素的影响，比如BMI、血容量和前列腺体积。国内外许多研究发现，肥胖人群的PSA浓度比正常体质量人群的浓度低。对于其原因，有学者认为由于PSA的分泌依赖雄激素，肥胖导致的激素代谢紊乱会影响PSA的分泌[14-15]；也有研究认为是由于肥胖患者的血容量增多使PSA稀释，从而降低PSA浓度[16-18]。BMI是常用的评估身体肥胖状况的指标，本研究发现BMI与PSA呈负相关，并且在不同的BMI分组中，随着BMI的增加PSA浓度值降低。BMI与血容量和前列腺

表2 相关性分析结果

Tab.2 Correlation analysis of the factors in the patients

Characteristic	PSA		PSAD		PSA mass		PSA mass ratio		BMI	
	Coefficient	*P*	Coefficient	*P*	Coefficient	*P*	Coefficient	*P*	Coefficient	*P*
BMI	-0.117	0.002	-0.244	<0.001	-0.061	0.104	-0.181	<0.001	**	**
Prostate volume	0.494	<0.001	0.042	0.268	-0.509	<0.001	-0.028	0.457	0.154	<0.001
Plasma volume	-0.092	0.015	-0.213	<0.001	-0.016	0.675	-0.129	0.001	0.737	<0.001

**: Insignificance.

表3 BMI与血容量和前列腺体积的线性回归分析

Tab.3 Linear regression analysis of BMI plasma volume and prostate volume

BMI	Adjusted R2	Regression coefficient	*P*
Plasma volume	0.569	0.054	<0.001
Prostate volume	0.027	0.013	<0.001

体积均呈正相关,并且在不同的BMI分组中,血容量和前列腺体积均存在明显差异。回归分析中二者的决定系数分别为0.569和0.027。这表明肥胖会同时增加血容量和前列腺体积,但对血容量的增加作用更为明显。同时本研究发现血容量与PSA呈负相关,前列腺体积与PSA呈正相关,二者对PSA浓度作用相反,即BMI对PSA的效应体现在两个方面:一是血容量增加对PSA的稀释作用;二是前列腺体积增大对PSA的增加作用。但是PSA与BMI为负相关的关系,并且高BMI组中PSA浓度较低。因此BMI对PSA的效应主要体现为血容量增多导致的血液稀释。

表4 BMI分组

Tab.4 Baseline characteristics of patients in different BMI categories (*Mean*±*SD*)

BMI	Plasma volume	Prostate volume	PSA	PSAD	PSA mass	PSA mass ratio
<22.9	2.81±0.18(2.82)	62.89±40.05(55.29)	6.83±5.96(5.21)	0.12±0.10(0.08)	19.17±16.54(14.46)	0.33±0.29(0.23)
23-24.9	3.04±0.16(3.04)	64.64±36.16(57.50)	6.19±7.72(4.03)	0.10±0.14(0.07)	18.91±23.48(12.35)	0.32±0.44(0.21)
≥25.0	3.18±0.18(3.18)	76.80±43.97(68.44)	5.82±5.98(3.88)	0.08±0.06(0.06)	18.39±23.48(12.35)	0.26±0.26(0.18)
P	<0.001	<0.001	0.018	<0.001	0.327	<0.001

本研究发现PSA质量与BMI和血容量均无相关性,并且在BMI各组间无明显差异,保持稳定;但是PSA质量与前列腺体积呈正相关。这说明:(1)PSA质量是前列腺特异性抗原蛋白量,不受血容量的影响;(2)前列腺体积对血清PSA浓度的影响主要是使PSA蛋白量的增加,从而升高了PSA浓度值;(3)仅消除了血容量的影响,PSA质量即可在不同的BMI分组中保持稳定,表明BMI对PSA的作用主要体现在血液稀释上。

为了消除肥胖导致的血容量增多对PSA浓度的稀释作用,Bañez等[10]在对实施前列腺根治术患者的研究中发现BMI升高和血容量增加和PSA降低显著相关,他们提出PSA质量的概念,即用PSA浓度与血容量相乘,发现PSA质量并不随着BMI的升高而变化。本研究在病理结果为前列腺增生的中国患者中,得到相似的结果:高BMI者血容量较多、PSA浓度较低,PSA质量在不同的BMI分组中无明显差异。表明在前列腺癌和前列腺增生患者中,PSA质量均可以消除由于肥胖导致的血液稀释作用。因此PSA质量具有区别前列腺癌和前列腺增生患者的潜能。此外,本研究还对另一个参数—PSA质量比进行了分析研究。

血清中PSA浓度还会受前列腺体积的影响,1989年Benson等[19]在研究PSA早期诊断前列腺癌时首先提出PSA密度(PSAD)的概念。PSAD为血清PSA与前列腺体积的比值,它反映的是单位前列腺体积的PSA浓度。本研究发现PSAD在不同BMI分组中存在明显差异。Choi等[20]将PSA质量与前列腺体积的比值定义为PSA质量比,希望以此来同时消除血容量和前列腺体积对PSA的影响。该研究对PSA质量和PSA质量比两个参数同时进行分析,发现PSA质量与BMI和血容量无相关性,但是与前列腺体积呈正相关;而PSA质量比在不同的BMI分组、血容量分组和前列腺体积分组中均无明显差异,因此推断PSA质量比具有筛查前列腺癌的潜在价值。本研究发现PSA质量与BMI无相关性,但随着前列腺体积的增大而增加,该结论与之相似;但是PSA质量比在BMI分组间存在差异,与该研究结果相反。其原因可能是由于:(1)BMI通过增大前列腺体积而影响PSA的作用较小,BMI对PSA的效应主要体现为血液稀释作用。同时考虑前列腺体积和血容量因素并不能消除肥胖对PSA的影响;(2)本研究BMI分组采用WHO对亚洲地区人群的分级,而Choi等的研究中将BMI等分成四组;(3)Choi[20]的研究中选取的研究对象

为健康查体人群，且PSA均在15 ng/mL以下，其中可能存在隐匿性癌，而本研究所纳入对象均为经病理结果证实为前列腺增生的人群，研究人群的患病状况更为明确。

PSA质量和PSA质量比均是为了消除影响PSA浓度因素而提出的新PSA变数，对于这2个指标是否可以用于筛查前列腺癌还有待于进一步的研究。

致谢：感谢国家临床医学科学数据中心对本论文的支持。本文中所使用的数据资源均来自国家临床医学科学数据中心《前列腺肿瘤数据集》，其数据来源可靠、真实可信。另外该数据中心还为本研究提供了一定的临床指导，在此一并表示感谢。

参考文献：

[1] Nna E. The end of the road for prostate specific antigen testing? [J]. Niger J Clin Pract, 2013, 16(4): 407-17.

[2] Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update[J]. J Urol, 2009, 182 (5): 2232-41.

[3] Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial[J]. JAMA, 1998, 279(19): 1542-7.

[4] Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, et al. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging [J]. Urology, 2000, 56(2): 255-60.

[5] Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease[J]. JAMA, 1992, 267(16): 2215-20.

[6] Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(12): 2936-42.

[7] Bray GA. Obesity: the disease [J]. J Med Chem, 2006, 49(14): 4001-7.

[8] 吴永明, 高 勇, 谭爱花, 等. 广西防城地区男性人群体重指数与血清前列腺特异性抗原水平相关性研究[J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(1): 19-22.

[9] Rundle A, Neugut AI. Obesity and screening PSA levels among men undergoing an annual physical exam [J]. Prostate, 2008, 68(4): 373-80.

[10] Bañez LL, Hamilton RJ, Partin AW, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer[J]. JAMA, 2007, 298(19): 2275-80.

[11] Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916 [J]. Nutrition, 1992, 5(5): 303-11; discussion 312-3.

[12] Boer P. Estimated lean body mass as an index for normalization of body fluid volumes in humans[J]. Am J Physiol, 1984, 247(4 Pt 2): F632-6.

[13] Shiwaku K, Anuurad E, Enkhmaa B, et al. Appropriate BMI for Asian populations[J]. Lancet, 2004, 363(9414): 1077.

[14] Xu H, Jiang HW, Ding GX, et al. Diabetes mellitus and prostate cancer risk of different grade or stage: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 99(3): 241-9.

[15] Wu C, Moreira DM, Gerber L, et al. Diabetes and prostate cancer risk in the REDUCE trial[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2011, 14 (4): 326-31.

[16] Kubota Y, Seike K, Maeda S, et al. Relationship between prostate-specific antigen and obesity in prostate cancer screening: analysis of a large cohort in Japan[J]. Int J Urol, 2011, 18(1): 72-5.

[17] Li F, Shen Z, Lu Y, et al. Serum prostate-specific antigen concentration and hemodilution among Chinese middle-aged obese men: a hematocrit-based equation for plasma volume estimation is induced [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, 21(10): 1731-4.

[18] Grubb RL, Black A, Izmirlian G, et al. Serum prostate-specific antigen hemodilution among obese men undergoing screening in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009, 18(3): 748-51.

[19] Benson MC, Whang IS, Pantuck A, et al. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer[J]. J Urol, 1992, 147(3 Pt 2): 815-6.

[20] Choi HC, Park JH, Cho BL, et al. Prostate specific antigen mass ratio potential as a prostate cancer screening tool[J]. J Urol, 2010, 184(2): 488-93.

（编辑：经 媛）